

平成27年度 各分野における学会賞（学術賞）等の 受賞者

雑誌名	東北医学雑誌
巻	128
号	1
ページ	45-101
発行年	2016-06
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128673

—— 一般財団法人日本健康開発財団 最優秀賞 ——



妊婦に対する温泉浴の安全性の検証

佐 藤 喜 根 子

東北大学大学院 医学系研究科 周産期看護学分野

温泉法では、医学的根拠が示されないまま昭和42年「妊婦には温泉浴禁忌」の一文が追加された。そのことで妊婦やその家族も妊婦が温泉に入ることには不安を感じてきた。一方、周産期医療従事者も「温泉に行っても良いか?」という質問に対する回答は「禁忌とされているが、転倒などに気をつけて…」と不明瞭な回答をしてきた。それが昨年4月に温泉法が改正され、この条項が今回も根拠なく削除されることになった。

そこで本研究の目的は、温泉浴が妊婦と胎児に与える生理的・心理的影響について、産科学的に異常がないということを検証することである。

方法は、2015年2月～3月5日に正常妊婦12名が、温泉浴(Na塩化物泉で弱アルカリ性)を行った前後(含一部温泉浴中)の母体の血圧、脈拍、酸素飽和度、体温、子宮収縮の有無と胎児の心拍数等 Well-being と GHQ30 で心身の健康について検査を実施した。

その結果、対象者の年齢は 32.25 ± 5.08 (M \pm SD: 以下同様) 歳で、初産が5名で経産が7名であった。また、妊娠中期は3名、妊娠後期が9名であり、全体の妊娠週数は 34.16 ± 5.35 (26-40) 週であった。

温泉浴前の全体の収縮期血圧が 100 ± 6.84 (91-110) mmHg で、拡張期血圧が 60.33 ± 7.64 (46-72) mmHg、温泉浴後のそれは 104.75 ± 9.23 (85-118) mmHg と 63.08 ± 6.08 (55-74) mmHg であった。初産と経産別や、妊娠期別ともに、温泉浴前後で有意な差は認められな

かった。

母体脈拍は温泉浴前 70.41 ± 8.29 回で、温泉浴中は 97.33 ± 13.94 回、温泉浴後は 75.55 ± 12.41 回で温泉浴前と温泉浴中との間では、有意な差が認められた ($p = 0.000$) が前後では差がなかった。初産と経産婦、妊娠中期と後期のそれらも有意な差が認められなかった。酸素飽和度は 97-99% で推移し、温泉浴前中後や初経産別、妊娠期別で有意差は認められなかった。

体温は、全体での温泉浴前後は各々 36.74 ± 0.22 度と、 36.88 ± 0.18 度であり、初経産別と妊娠期別比較していずれも有意な差が認められなかった。

心身の健康の変化を GHQ30 でみると、温泉浴前後の全体の得点は各々 5.08 ± 5.59 点、 3.00 ± 5.60 点と温泉浴後に下降した。下位尺度の「一般の疾患傾向」「身体的症状」「睡眠障害」「社会的活動障害」「不安と気分変動」も全て下降していた。妊娠うつも 10% あるといわれるが、温泉浴はリラックス効果が期待される。

胎児の Well-being は、CTG (Cardiotocography) で胎児心拍数は温泉浴前後では各々、 139.4 ± 10.11 bpm、 139.58 ± 10.10 bpm であった。初経産別や妊娠期別でもいずれも有意な差が認められなかった。また、温泉浴前後の基線細変動は全ての事例で正常域にあった。また一過性除脈は全てに認められず、子宮収縮は温泉浴前後で 37 週と 38 週の妊婦に 1 回ずつ認められた。この時期の子宮収縮は生理的な収縮と考えられる。

結論として、温泉浴は妊婦と胎児に対して生理学的には特に悪い影響を与えることはなく、心理的にもリラックスでき産科学的・心理学的に問題はなかった。胎児の Well-being にとっても負の要因はない。しかし形態的には妊娠週数が増加するに従って足元が見えにくいなどの問題が生じてくるので、温泉浴の際は他の注意が必要となる。今後は初期も含めて検討したい。



CTGモニタリング風景
(Cardiotocography: 分娩監視装置)

—— 第 67 回日本産科婦人科学会 IS Good Poster Award ——



Improvement of bioavailability and apoptosis potential of curcumin in combination with epigallocatechin-3-gallate in leiomyosarcoma cells

Bin Li¹, Takashi Takeda^{2,3}, Kenji Tsuiji³, Mari Tadakawa³, Akiko Kondo³ and Nobuo Yaegashi^{1,3}

¹Department of Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Japan

²Division of Women's Health, Research Institute of Traditional Asian Medicine, Kinki University School of Medicine

³Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Objective

Uterine leiomyosarcoma (LMS) has an unfavorable response to standard chemotherapeutic regimens. Two natural occurring compounds curcumin and epigallocatechin gallate (EGCG) are reported to have anti-cancer activity. We previously reported that curcumin reduced LMS cell proliferation and induced cross-regulation between autophagy and apoptosis. However, challenges remain in overcoming curcumin's low bioavailability.

Materials and Methods

Cell proliferation was assessed after exposure to curcumin and EGCG in SKN cells. Autophagy was detected by Western blotting for Light chain 3 and sequestosome1 (SQSTM1/p62) expression. Apoptosis was confirmed by Western blotting.

Results

In this study, we showed that the combination of

EGCG and curcumin significantly reduced SKN cell proliferation more than either drug alone. The combination induced apoptosis at a much lower curcumin concentration. Curcumin induced autophagy while EGCG decreased autophagy. Curcumin increased extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) activity while EGCG decreased ERK1/2 activity in SKN cells.

Conclusion

These experimental findings suggest that combination treatment reduces uterine LMS cells viability and induces apoptosis in uterine LMS cells by increasing the cellular incorporation of curcumin in the presence of EGCG. Moreover, EGCG may play an important role in the cross-regulation between autophagy and apoptosis of curcumin in SKN cells.



The reaction of fetal cortisol against intra-uterine inflammation and fetal circulatory insufficiency in fetal sheep

齋 藤 昌 利

東北大学病院 産科

背景と目的

妊娠中、子宮の中の胎児は副腎皮質糖質ステロイドホルモンであるコルチゾルを分泌していないと言われている。しかしながら、その胎児を取り囲む子宮内環境が変化した時、とくに陣痛や破水、絨毛膜羊膜炎、常位胎盤早期剥離、前置胎盤からの失血など、その後に分娩に繋がる、あるいは急速遂娩を要するような強い刺激が胎児に加わった場合、その激変に適應するため胎児自身がコルチゾルを分泌すると考えられており、このコルチゾルの分泌が子宮内胎児発育遅延や出生後の相対的副腎機能不全を引き起こしている一因と考えられている。そこで、我々は妊娠ヒツジを用いて、子宮内炎症や急激な胎児一胎盤循環不全といった胎児にとって過酷な子宮内環境を作り出し、胎児がどのようなコルチゾル分泌、ならびにコルチゾルの上流ホルモンである副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌を行うかを解析するために研究を行った。

方 法

我々は妊娠日数が確定している Suffolk 種のヒツジ、計 15 頭を用いて研究を行った。実験に際して、その 15 頭を無作為にコントロール群 ($n=6$)、子宮内炎症負荷群 ($n=5$)、および子宮内炎症+循環不全負荷群 ($n=4$) の 3 つの群に分け、研究を進めた。まず、妊娠 103 日 (Suffolk 種のヒツジの妊娠満期日数は 147 日であり、妊娠 103 日は全妊娠期間の 70% 期間に相当) に麻酔下に子宮を切開し無菌的に胎児と羊水腔にカテーテルを留置する手術を行った。適切な抗生剤を投与し、手術からのリカバリー期間を 2 日間とった後、妊娠 105 日目から 5 日間連続で胎児血中に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤を投与し胎児白血球を増加させた。また、その中間点である妊娠 107 日目に羊水腔にリポポリサッカライド (LPS) を投与し増加した胎児血中の白血球を賦活化し、猛烈な子宮内炎症を惹起した (この方法は以前より我々のグループが子宮内炎症を惹起するモデルとして使用していたプロトコ

ルである)。また、循環不全を惹起するため、胎児の血液データから計算した全血液量の 40% を急激に脱血し胎児に虚血性低血圧を負荷した。G-CSF を投与する直前、LPS を投与する直前、急性脱血の直前、負荷後 20 分、1 時間、6 時間、24 時間にそれぞれにコルチゾルとその上流ホルモンである ACTH の濃度を測定し統計的に解析を行った。

結 果

まず、子宮内に目的とした子宮内炎症が惹起されたことを卵膜と臍帯の病理学的検索により証明した。また、急性脱血により統計的に有意な低血圧を誘引したことを平均血圧によって示した。次に各種ホルモンの動態解析であるが、子宮内炎症負荷群、および子宮内炎症+循環不全負荷群においては LPS を羊水内に投与した直後に、胎児のコルチゾルはコントロール群と比較し統計的に有意に増加した。コルチゾルの上流ホルモンである ACTH は子宮内炎症+循環不全負荷群においてはコルチゾルと同様の増加動態を示したにもかかわらず、子宮内炎症負荷群では増加を認めなかった。

考 察

この一連の変化は、ACTH やそれに誘導されるコルチゾルは循環不全によって分泌されるが、子宮内炎症に対しては下垂体—ACTH といった生理的な流れの誘導なしにコルチゾルが単独で分泌される可能性を示唆したものである。一般臨床現場において、早産の危険性がある症例に対してはその症例の背景を考慮せずに胎児の肺成熟や脳血流量の増加、皮膚の成熟目的に母体にステロイド投与を行うことがある。しかしながら、今回の解析結果から盲目的な母体ステロイド投与は、胎児にとって過剰なコルチゾル負荷を招くばかりでなく、意図とは真逆なフィードバック作用を引き起こす可能性を示唆しており、興味深いものであると同時に臨床現場へフィードバックされるべき結果であると思われた。

—— The 8th Pan Pacific Symposium on Stem Cells and Cancer Research Everfront Award ——



Discovery of Muse Cells shifts the Paradigm of Stem Cell Therapy

出 澤 真 理

東北大学大学院医学系研究科 細胞組織学分野

再生医療の目的は、機能していた細胞が何らかの原因によって脱落することによって起こる機能障害に対して、細胞を補充し、失われた機能を取り戻すことにある。すでに機能している多くの細胞は分裂能を失っているために、体外に取り出した後で増殖させて移植することは出来ない。そのため分裂能を保持した未分化な状態にある幹細胞を用いることになる。

幹細胞は自己複製能と分化能を有する細胞と定義され、分化能の範囲が体を構成する3胚葉性である場合は多能性幹細胞と定義される。対象疾患が多岐にわたる再生医療においては、分化範囲の広いので多能性幹細胞は利便性が高い。ES細胞やiPS細胞はその代表的なものであるが、腫瘍性増殖能を元々有するため、未分化状態で移植すれば腫瘍を形成する危険がある。従って人為的に目的とする細胞に誘導して分化細胞にして移植することが前提となる。一方、造血幹細胞や間葉系組織などの生体に存在する体性幹細胞は多能性ではなく、一定の限られた範囲の分化能に留まるが、もともと生体に存在するため腫瘍性は無く安全性が高い。このようにそれぞれの幹細胞にはメリット・デメリット両方がある。

今回の受賞は生体に存在し腫瘍性を持たない体性幹細胞に属しながら多能性を持つ Multilineage-differentiating stress enduring (Muse) 細胞を発見したことが対象となった。また Muse 細胞は他の幹細胞には見られない特異な性質を有する事も分かってきた。傷害臓器から出される傷害シグナルを検知する受容体を持つため血管内に投与するだけで傷害臓器に遊走・集積する。この事から「点滴」あるいは「静注」で再生治療が可能になることを示唆し「再生医療の一般化」への期待が持たれている。また傷害臓器に生着した後、「場の論理」に従って胚葉の壁を越えて組織に応じた細胞に分化する能力を持つ。そのため ES, iPS 細胞で必要

とされる大掛かりな設備を用いた分化誘導が不要となり、コストと時間が削減され、再生医療を身近な治療にすることができると期待されている。

このような Muse 細胞の特性を示す例が脳梗塞で示された。免疫不全マウスの脳梗塞モデルにヒト骨髄 Muse 細胞を移植すると脳内に残存し神経系細胞に分化するが Muse 細胞を除いた骨髄間葉系幹細胞を移植してもほとんど残らないことが示された。また中大脳動脈虚血ラット脳梗塞モデルにヒト皮膚由来の Muse 細胞を3万細胞、傷害脳組織の近隣に投与すると3ヶ月経ても Muse 細胞は高い効率で脳内に生着・維持され、65% 近くの生着 Muse 細胞が自発的に神経細胞に分化し、錐体路と知覚回路網も再建した。錐体路は脳幹で神経線維が交叉し反対側の脊髓内を下降するが、脳梗塞と反対側の脊髓に逆行性トレーサーを投与すると大脳運動野に生着したヒト Muse 細胞が標識されることから、反対側に交叉をする複雑な錐体路再形成に Muse 細胞が寄与したことが示唆された。また大脳知覚野に生着した Muse 細胞はヒトラットの異種間でのシナプス形成をし、脳梗塞と反対側の四肢を電気刺激すると梗塞と同側の大脳知覚野で体性感覚誘発電位が復活することが確認された。これらの運動性並びに知覚性の回路網再建と相まって、行動評価でも顕著な改善が確認されている。

Muse 細胞は再生医療の抱える問題を克服する可能性がある。腫瘍性を有さないという安全性は臨床応用上最も重要な要件の1つであるが、Muse 細胞のもっと大きな利点は再生医療への応用の際の簡便性にある。皮膚や脂肪、骨髄など間葉系幹細胞と同様のソースから単離可能であり、採ってきてそのまま血管に投与するという最も単純かつ簡潔なステップによって根本的な再生治療が提供できるとすれば、再生医療の一般医療化は可能性が高いと期待される。

— RHOTO AWARD —



難治性網膜疾患の遺伝要因と分子病態の 解析と分子標的遺伝子治療の開発

西 口 康 二

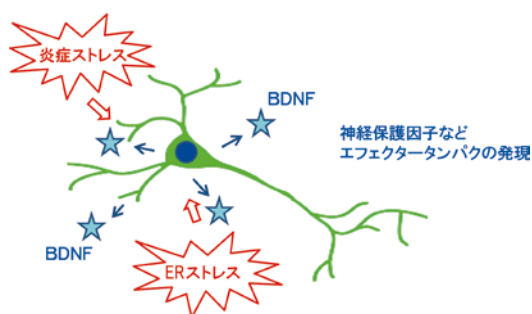
東北大学大学院医学系研究科 視覚先端医療学寄付講座

受賞者は、網膜疾患の遺伝背景の解明と分子標的治療開発を目標と定めてこれまで研究を行ってきた。遺伝子研究では、RGS9/R9AP/GB5 という分子複合体に着目した。RGS9/R9AP/GB5 は網膜視細胞で光を電気信号に変換する速度を調節する役割を担っている。RGS9 ノックアウトマウスのフェノタイプを分子生物学的・電気生理学的に解析し、その結果をもとに、ヒトで RGS9 あるいは R9AP を遺伝的に欠損した患者を同定した。これらの患者は非常にユニークな視機能異常を呈し、遺伝性網膜疾患の新たな疾患概念を提唱し

た（遅視症と命名）。また、ローザンヌ大学との共同研究では、世界に先駆けて日本人網膜色素変性症患者の全ゲノム解析に着手した。膨大な全ゲノムデータを解析する独自の遺伝子診断パイプラインを構築し、NEK2 という新規の網膜色素変性症遺伝子を同定し発表した。また、研究では、日本人患者では、通常の PCR やエクソーム解析では検出不可能な大きな構造変異を有することがあることも報告した。

治療に関しては、網膜疾患の遺伝子治療に尽力してきた。これまで、治療が困難であるとされてきた重症な遺伝性網膜変性を有する rd1 マウスに対してアデノ随伴ウイルス 8（AAV8）を用いて遺伝子治療を行い、完全な視覚再建にはじめて成功した。さらに、ストレス応答プロモーターと AAV2 を用いて、視神経挫滅モデルを対象に、様々なストレスパスイの活性化を in vivo で経時的に観察することに成功した。これらの実験の結果、網膜神経細胞死に先行して転写が活性化するプロモーター配列を同定した。今後は、同定したプロモーターを使って、空間的・時間的特異度の高いストレス応答遺伝子治療を開発する予定である。

ストレス応答性遺伝子治療の試み



—— 第 118 回日本小児科学会学術研究賞 ——



Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態に関する研究

笹原 洋 二

東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野 准教授

X 連鎖性原発性免疫不全症である Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) は、多様な免疫不全、血小板減少、湿疹を 3 主徴とする X 連鎖性原発性免疫不全症で、その原因遺伝子は WASP である。WASP は造血・免疫担当細胞にのみ発現し、特に T 細胞受容体シグナル伝達系にて T 細胞活性化と細胞骨格系を制御する重要な分子である。

これまでの業績として、臨床的には、特異性の極めて高いモノクローナル抗体を用いた WAS の迅速スクリーニング検査の構築と遺伝子診断法を確立し、現在 WAS の確定診断および先天性血小板減少症の鑑別診断に広く臨床応用されている¹⁾。また、示唆に富む WAS 症例の分子レベルの解析も報告している²⁾。基礎的には、免疫不全の主体である T 細胞と NK 細胞における WASP および WASP 結合蛋白質 WIP の機能解析を、遺伝子導入細胞株やノックアウトマウスの系を用いて研究した。その結果、WASP-WIP 複合体と T 細胞受容体を繋ぐシグナル伝達系、T 細胞-抗原提示細胞間免疫学的シナプスへの WASP のリクルートとその後の活性化の分子機構³⁾、NK 細胞活性⁴⁾ と IgE シグナル伝達系への関与⁵⁾ を報告した。また、WIP は WASP の蛋白質安定性を介して X 連鎖性 WAS の病因に深く関与していること⁶⁾、T 細胞における WASP 蛋白分解機構として Calpain および Cbl E3 Ubiquitin ligase によるユビキチン化とプロテアゾームにより蛋白分解を受け、この WASP 蛋白分解機構は TCR シグナルにおけるアクチン重合化を機能的に負に制御すること⁷⁾、骨髓球系において細胞核内における転写因子

として機能すること⁸⁾ を報告した。図に T 細胞受容体 (TCR) シグナル伝達系における WASP の機能についてまとめた⁹⁾。

これらにより、T 細胞における WASP の機能とともに、特に WIP による WASP 蛋白安定化は、WAS 患者でなぜ WASP ミスセンス変異が WIP 結合領域に集中しているかという臨床面から生じた疑問への解答になり、かつ新規病型である常染色体劣性 WAS (WIP 欠損症) の分子病態の理解に貢献した。今後もこれまでの結果をもとに、臨床に関連したテーマを持って研究を継続する予定である。

最後に本賞の受賞にあたり、これまでこの研究に御助言と御指導を賜りました今野多助名誉教授、土屋滋名誉教授、呉繁夫教授およびこれまで御協力頂いた教室の先生方、国内外の共同研究者、共に研究を進めてくれた大学院生に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sasahara, Y., et al. (2000) Novel mutations, no detectable mRNA and familial genetic analysis of the Wiskott-Aldrich syndrome protein gene in six Japanese patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, **159**, 23-30.
- 2) Kanegane, H., Sasahara, Y., et al. (2000) X-linked thrombocytopenia identified by flow cytometric demonstration of defective Wiskott-Aldrich syndrome protein in lymphocytes. *Blood*, **95**, 1110-1111.
- 3) Sasahara, Y., et al. (2002) Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of activation following TCR ligation. *Mol. Cell*, **10**, 1269-1281.
- 4) Orange, J.S., Sasahara, Y., et al. (2002) Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunological synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 11351-11356.
- 5) Kettner, A., Sasahara, Y., et al. (2004) WIP regulates signaling via the high affinity receptor for IgE in mast cells. *J. Exp. Med.*, **199**, 357-368.
- 6) Sasahara, Y., de la Fuente, M., et al. (2007) WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein

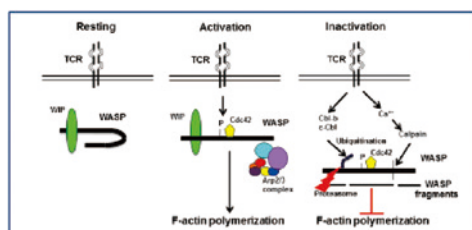


図. TCR シグナル伝達系における WASP

- (WASP). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **104**, 926-931.
- 7) Watanabe, Y., Sasahara, Y., et al. (2013) T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **132**, 648-655.
- 8) Looi, C.Y., Sasahara, Y., et al. (2015) Open conformation of WASP regulates its nuclear localization and gene transcription in myeloid cells. *Int. Immunol.*, **26**, 341-352.
- 9) Sasahara, Y. (2016) The WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr. Int.*, **58**, 4-7.



がんの放射線耐性克服に向けた臨床的放射線耐性細胞の樹立とその克服

桑 原 義 和

東北大学加齢医学研究所 病態臓器構築研究分野

はじめに

手術療法や化学療法と並ぶがんの三大治療法の一つである放射線療法は広く使用されているものの、放射線耐性細胞の存在や出現といった解決すべき課題が今なお残っている。放射線耐性に関する研究は広く行われており、がん細胞の放射線耐性には様々な因子の関与が示唆されている。しかし、これらの研究では由来組織の異なる複数の細胞株を比較したり、単回照射後に生き残った細胞を放射線耐性細胞であるとして解析したりするなど、いくつかの問題点がある。標準的分割放射線療法は、2 Gy/day の X 線を 30 日照射することで行われる。そこで、この線量の X 線を照射し続けても増殖する細胞株の樹立に取り組んだ。その結果、複数の細胞株から 2 Gy/day の X 線を照射し続けても増殖する放射線耐性細胞の樹立に成功し、それらの細胞株を臨床的放射線耐性 (clinically relevant radioresistant; CRR) 細胞株とした。マウス乳がん由来の MM102 細胞株からは、9.5 Gy/day の X 線照射を行っても増殖する、極めて放射線に抵抗性を示す細胞株の樹立にも成功している。2 Gy/day の X 線を照射した親株では総照射線量が 20 Gy 程度までは増殖するが、その後増殖が停止し、さらに照射し続けると全ての細胞が死滅してしまうのに対して、CRR 細胞では 2 Gy/day の X 線を 60 Gy 以上照射し続けても増殖した。また、CRR 細胞は X 線単回照射にも親株に比べて明らかに耐性を示すことも分かった。

in vivo における CRR 腫瘍の克服

口腔がん由来の SAS 及び SAS より樹立した CRR 細胞である SAS-R をヌードマウス背部皮下に移植して形成した腫瘍に 2 Gy/day の X 線を部分照射した。その結果、SAS 由来の腫瘍は縮小するのにに対して SAS-R 由来の腫瘍は縮小しないことが分かった。*in vitro* の解析から CRR 細胞では X 線照射でオートファジー細胞死が誘導されに

くいものの、オートファジーを誘導する rapamycin 処理によりその克服が可能であることが分かっていた。そこで、*in vivo* においてもオートファジー細胞死の誘導で CRR 腫瘍の克服が可能であると考えた。rapamycin の誘導体である Everolimus を経口投与し、腫瘍の体積を計測した。その結果、SAS 及び SAS-R 由来の腫瘍共に顕著な縮小が見られたもののオートファジーの誘導は見られなかった。組織学的解析から、SAS-R 由来の腫瘍では 2 Gy/day の X 線を 60 Gy 照射しても、照射前と組織構築があまり変化しないのに対して、SAS 由来の腫瘍では巨核細胞や死細胞である pycnotic cell の増加がみられた。また、トマトレクチンを用いた血管内皮細胞の可視化による解析から SAS-R 腫瘍では血管新生が盛んであり、SAS 由来の腫瘍に比べて血管密度の高いことが分かった。電子顕微鏡による解析から、2 Gy/day の X 線照射と Everolimus の併用により血管内皮細胞にアポトーシスが誘導され、引き続き血栓が形成されたのち、腫瘍細胞が飢餓状態に陥りネクロシスを起こすことで腫瘍の縮小を引き起こすことが分かった。

最 後 に

メタボローム解析の結果から、CRR 細胞は親株と異なる代謝経路を使用していることが分かった。今後、代謝経路に焦点を絞り、放射線耐性細胞の克服に向けた研究を進める予定である。また、複数の抗がん剤に対する交叉耐性を解析したところ、樹立した全ての CRR 細胞は微小管脱重合阻害剤である抗がん剤 Docetaxel に抵抗性を示すことが分かっており、この形質にはミトコンドリアが関与していることが分かった。X 線で誘発される HPRT 遺伝子座における突然変異頻度を解析すると、誘発突然変異頻度は親株に比べて明らかに低いことが分かっている。CRR 細胞は、特定非営利活動法人 治療耐性がん細胞研究協議会 より入手することが出来る。

—— 日本がん分子標的治療学会 2014 年度 研究奨励賞 ——



HDAC/PI3K 2 重阻害作用を有する 新規デブシペプチド類縁体の開発

西 條 憲

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

進行がん患者に対する薬物療法の効果は十分とは言えず、より治療効果の高い、新しい作用機序をもった薬剤の開発が待望されている。遺伝子発現制御に関わるヒストンアセチル化の異常は、がんの発生に関与しており、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤が、新しいがん治療薬として注目されている。また、PI3K は細胞の生存・増殖のシグナル伝達に関わり、がん細胞において異常な恒常的活性化が生じていることから、がん治療の有力な標的分子とされている。しかし現時点で HDAC 阻害剤は適応がん種という点で、また PI3K 阻害剤は抗腫瘍効果の点で、その単剤での有効性は限局的である。ところが、HDAC 阻害剤と PI3K 阻害剤の併用は、発生頻度の高い固形がんにおいても殺細胞効果の増強をもたらすことが報告されている。われわれは、文部科学省寄託化合物ライブラリーの中から HDAC 阻害剤であるデブシペプチド新規類縁体に PI3K 阻害活性があることを新たに見出した。つまり、HDAC/PI3K 2 重阻害剤のリード化合物を同定した（Cancer Sci 2012 ; 103 : 1994-2001）（図 1）。デブシペプチド類縁体は、いずれもが強力な HDAC 阻害活性を有しているが、PI3K 阻害活性に関しては

類縁体によってその活性が異なる。ヒトがん細胞を用いた実験では、PI3K 阻害活性が強い類縁体ほど殺細胞効果が強く、HDAC/PI3K 2 重阻害活性が殺細胞効果の増強に寄与していることを確認した。構造活性相関の解析から、HDAC/PI3K 2 重阻害活性が強く、殺細胞効果の高い類縁体 FK-A11 を同定し、マウスを用いた動物実験により抗腫瘍効果を確認した。さらに、生化学的、物理化学的解析から FK-A11 の PI3K 阻害剤としての特性（ATP 競合阻害、pan-PI3K 阻害、PI3K 選択的キナーゼ阻害）を明らかにし、また阻害活性部位が HDAC 阻害活性部位とは異なることを示した（Cancer Sci 2015 ; 106 : 208-15）。平成 26 年度からは現日本医療研究開発機構（AMED）の橋渡し研究加速ネットワークプログラムの支援を受け、医薬品製造企業で FK-A11 の製造体制を構築し、非 GLP での毒性試験および安全性薬理試験の一部、細胞パネルによる薬剤の感受性評価を行った。感受性評価の結果 FK-A11 は軟部肉腫の細胞に高感受性を示した。軟部肉腫は標準治療が確立されておらず、アンメットメディカルニーズが高く、軟部肉腫の治療薬開発は注目度が高い。軟部肉腫細胞を用いた薬効および作用機序の POC 取得に取り組んでいる。また、作用機序の観点から 2 種類のキナーゼを阻害するという意味での 2 重阻害剤は多く存在するが、HDAC と PI3K という異なった酵素を 2 重に阻害するという作用メカニズムは新しく、興味深い。本研究の HDAC/PI3K 2 重阻害剤の開発は、合理的かつ魅力的な新規分子標的薬剤の開発につながるものと考えられる。企業へのライセンスアウトを経て、治験実施可能な GMP グレードの医薬品として治験へ移行することを目標とし研究に取り組んでいる。

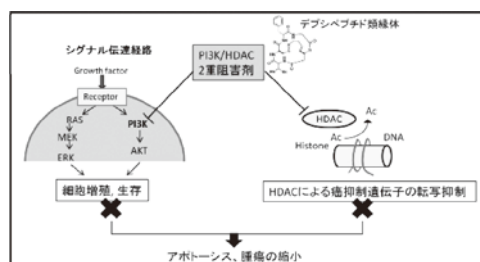


図 1.

—— 日本肝胆膵外科学会理事長賞 ——



MS-based Proteomic Analysis of Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Extrahepatic Cholangiocarcinoma

前 田 晋 平

東北大学大学院 医学系研究科 消化器外科学分野

背 景

胆管癌は特異的臨床症状に乏しいため、診断時に既に進行癌である症例が多い。唯一根治が期待できる治療は外科的切除であるが、切除後再発も多く、最難治癌の一つと言える。早期診断や確定診断、再発の早期発見に有用な新規バイオマーカーの同定は胆管癌治療成績の向上に寄与しうる。近年、質量分析計 (MS) はプロテオーム解析における強力なツールとなっている。ショットガン解析は、データの俯瞰的解析により既存の知見にとらわれない新知見を得ることが期待でき、一方 Selected Reaction Monitoring (SRM) によるターゲット解析は高い定量性を特徴とする。ホルマリン固定パラフィン包埋 (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded; FFPE) 組織は、一般的な組織保存法として病院に多数保管されており、レトロスペクティブな解析が容易な点で、稀少疾患では特に優位性が高い解析対象となる。近年 FFPE 組織からのタンパク質抽出技術が実現し、MS を基盤とするプロテオーム解析に供することが可能となった。

目 的

胆管癌 FFPE 組織から MS を基盤としたプロテオーム解析により、診断能向上につながる新規バイオマーカーを同定する。

対 象

1998 年～2008 年に当科で手術を施行した肝外胆管癌症例 165 例 (胆道癌取扱い規約 / stage I : II : III : IV = 12 : 37 : 50 : 66)、および非癌胆管 21 例を対象とした。全 186 例のうち、stage I・stage IV・非癌胆管各 7 例 (計 21 例) を discovery set とし、残り 165 例を validation set とした。

方法と結果

Laser Micro Dissection : discovery set の FFPE 組織から LMD6000 により癌細胞 (または胆管上皮細胞) を選択的に約 30,000 細胞採取した。Liquid Tissue™ MS Protein Prep kit によりサンプルを可溶化し、ペプ

チド化した。

Shotgun Proteomics : イオントラップ型 MS にてペプチド化サンプルの網羅的解析を行った。各サンプル 3 回測定したものを統合して、stage I : 1,266 種、stage IV : 1,143 種、非癌胆管 : 1,095 種、計 1,992 種のタンパク質を同定した。

Semi-quantitative Comparison : スペクトラルカウント法 (相対変化量 2 倍以上) 及び G 検定 ($P < 0.05$) により癌部と非癌胆管の半定量比較解析を行い、癌部で有意に高発現する 136 種のタンパク質を同定した。

Targeted Proteomics : 三連四重極型 MS を用いた scheduled-SRM による定量検証を行った。予備実験にて安定して検出された 57 タンパク質 (408 transitions) を本測定した。β-actin を内部標準として定量値を算出した。Stage I と非癌胆管、stage IV と非癌胆管の比較で平均値が 2 倍以上を示したものを高発現と定義し、癌部特異的に高発現する 11 種 (新規 7 種 : OLFM4, OAT, CAD17, FABPL, AOFA, CPSM, HMCS2, 公知 4 種 : S100P, CEAM5, MUC5A, K1C20) を抽出した。

Immunohistochemistry : Validation set 165 例の免疫組織化学的検証では、S100P (84%), CEAM5 (75%), MUC5A (62%), OLFM4 (60%), OAT (42%), CAD17 (41%), FABPL (38%), AOFA (30%), K1C20 (25%) が癌部で有意に高い陽性率を示し、CPSM (22%) も陽性率が高い傾向を示した。

考 察

俯瞰的解析により新規のタンパク質 (6 種) とともに既知のタンパク質 (4 種) が同定されたことは、本研究ワークフローがバイオマーカー探索に有用であることを示唆する。同定されたタンパク質の中には血中に検出可能なものが幾つか含まれており、今後は液性検体での検証が必要である。

結 語

FFPE 組織を試料とし MS を基盤としたプロテオーム解析にて胆管癌で高発現する 10 種のタンパク質を同定した。



神経性やせ症患者の放線冠前部における白質線維統合性の低下 Disrupted White Matter Integrity in Anterior Corona Radiata of Anorexia Nervosa Patients

佐藤 康弘¹⁾, 相澤恵美子²⁾, 関口 敦³⁾, 事崎 由佳⁴⁾,
杉浦 元亮⁵⁾, 橋爪 寛⁶⁾, 遠藤 由香¹⁾, 庄司 知隆¹⁾,
田村 太作¹⁾, 町田 知美¹⁾, 町田 貴胤¹⁾, 河内山隆紀⁷⁾,
瀧 靖之⁸⁾, 川島 隆太⁹⁾, 福土 審^{1,10)}

¹⁾ 東北大学病院 心療内科, ²⁾ 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第三部,

³⁾ 国立精神・神経医療研究センター 成人精神保健研究部, ⁴⁾ 福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター,

⁵⁾ 東北大学加齢医学研究所 脳機能開発研究分野, ⁶⁾ 東北大学加齢医学研究所 認知機能発達寄附研究部門,

⁷⁾ ATR 脳情報通信総合研究所, ⁸⁾ 東北大学加齢医学研究所 脳画像解析医学分野,

⁹⁾ 東北大学加齢医学研究所 応用脳科学研究分野, ¹⁰⁾ 東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野

目 的

神経性やせ症 (anorexia nervosa: AN) はやせ願望肥満恐怖から極端な食事制限や運動, 過食排出行為によってるいそうをきたす疾患である。著しい低体重により生命の危機にいたることも少なくない。思考, 行動の障害が顕著であるため, 脳になんらかの異常があることが示唆される。我々は AN 患者が認知柔軟性課題施行中, ルール変更発生時に腹外側前頭前野の活動低下が起こっていることを報告した (Sato, et al. 2013)。従来から AN 患者には脳萎縮に代表される脳の構造的変化が認められており (Seitz, et al. 2014), 白質線維についても拡散テンソル強調画像 (Diffusion Tensor Imaging: DTI) を用いた評価が行なわれるようになってきたが, 一定した見解は得られていない。そこで我々は DTI による AN 患者と健常者の白質線維構造の比較を行なった。

方 法

対象は女性の AN 患者 19 名 (制限型 14 名, 過食排出型 5 名) と健常女性 (healthy control: HC) 22 名である。本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で承認され, 全対象者より書面同意を得た。東北大学加齢医学研究所ブレインイメージング棟に設置された 3-T MRI スキャナーを用いて DTI の撮像を施行した。白質線維の密度, ミエリン化などを反映する指標である Fractional Anisotropy (FA) を算出して両群間で比較し, さらに FA と心理指標との相関解析を行なった。

結 果

年齢は HC 群が 19 ± 2 (mean \pm SD) 歳, AN 群が 20 ± 4 歳で有意差はなかった。Body Mass Index は HC 群が 20.0 ± 1.5 kg/m², AN 群が 14.4 ± 1.9 kg/m² で, 患者が有意に低かった ($p < 0.01$)。EAT-26 得点は HC 群が 6.4 ± 5.7 , AN 群が 19.5 ± 15.9 で, 患者が有意に高かった ($p < 0.01$)。失感情症の尺度である 26 item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) に有意差はなかった。HC 群が 6.4 ± 5.7 , AN 群が 19.5 ± 15.9 で放線冠前部における FA は AN 群で有意に低下していた (uncorrected $p < 0.001$, cluster-wise corrected $p < 0.05$)。放線冠前部での FA と TAS-20 第 3 因子の相関を取ると, AN 群では有意な負の相関を認めたが ($p < 0.05$), HC 群では相関を認めなかった。

結 論

放線冠前部は投射線維, 連合線維, 交連線維をすべて含んでいる (Wakana, et al. 2004)。放線冠前部は辺縁系-視床-皮質回路を構成しており, 認知と情動の制御に重要な役割を果たしている。放線冠の FA が低いほど実行機能が低下しているとの報告もある (Pettit, et al. 2013)。TAS-20 第 3 因子は外向志向と呼ばれ, 他者の心理について洞察することを好まない性質であり, 放線冠前部の FA 低下がこの第 3 因子と負の相関を示していることは, 患者の過剰な知的統制と情動の抑圧に関与している可能性があると考えられた。白質線維の統合性の低下が神経性やせ症の発症・維持に関与している可能性があると考えられた。

本研究は平成 27 年 6 月 26 日, 27 日に東京都のタワー

ホール船堀において開催された第 56 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会において最優秀演題賞（一般演題の部）を受賞した。ご指導いただいた福土審教授、共同研究において実験施設をご提供いただくなど多面にわたり御支援いただいた川島隆太教授を始めとする加齢医学研究所の皆様、他すべての共同研究者に感謝申し上げます。

文 献

- Pettit, Lewis D, et al. (2013) Executive deficits, not processing speed relates to abnormalities in distinct pre-frontal tracts in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, **136**(Pt 11), 3290-304.
- Sato, Y., et al. (2013) Neural basis of impaired cognitive flexibility in patients with anorexia nervosa. *PLoS One*, **8**(5), e61108.
- Seitz, Jochen, et al. (2014) Morphological changes in the brain of acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa. A meta-analysis and qualitative review. *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.*, **42**(1), 7-17, quiz 17-8.
- Wakana, Setsu, et al. (2004) Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, **230**(1), 77-87.



マウス皮膚における UVC ゲノム毒性の解析

池 畑 広 伸

東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

紫外線にはゲノム毒性があり、シクロブタン型ピリミジンダイマー (CPD) などの DNA 損傷を生成し、突然変異を誘発する。波長の短い UVC は特にゲノム毒性が強く、バクテリアや培養細胞に対し他の波長より強い毒性を示す。しかし皮膚透過性は低く皮膚ゲノムに対する毒性は UVB に比べ弱いと考えられている。本研究では実際に皮膚に UVC を照射してそのゲノム毒性を評価し、誘発される突然変異の特徴を解析した¹⁾。

突然変異解析用 *lacZ* トランスジェニックマウスを用い、マウス皮膚における UVC による DNA 損傷・突然変異の誘発動態を解析した。除毛したマウス皮膚に 0~400 J/m² の UVC を麻酔下で単回照射した。照射直後の皮膚ゲノム DNA を用いて ELISA 法により生成した DNA 損傷量を解析した。また照射 4 週間後に

皮膚からゲノム DNA を採取し、*lacZ* トランスジーン の突然変異頻度を評価した。また得られた変異 *lacZ* 遺伝子の塩基配列を決定し、突然変異スペクトルを解析した。

表皮では UVC 照射により DNA 損傷量・突然変異頻度ともに有意に上昇したが、真皮ではいずれもはっきりとした上昇は認められず、表皮で UVC が効果的にブロックされることを確認した。表皮での突然変異誘発も、25 J/m² 以上では上昇が抑えられ、線量に関わらず一定値を示し、強い変異誘発の抑制が認められた (図 1)。表皮で誘発された突然変異スペクトルを解析したところ、ピリミジン塩基が並列した部位での C→T 塩基置換変異、いわゆる UV signature 変異が全体の 7 割を占め、典型的な紫外線型の変異パターンを示した。更にこれらの UV signature 変異が発生した配列を解析したところ、5'-TCG-3'、5'-TCA-3'、5'-CCA-3' の順に発生しやすい傾向が認められた。

UVC による UV signature 変異の発生しやすい部位は CPD のシトシン塩基の脱アミノ化反応の発生しやすい塩基配列の傾向と一致した。脱アミノ化した CPD の DNA polymerase η による損傷乗越え DNA 合成が突然変異の原因となっていることを強く示唆する結果となった。これまでの研究で UVB や UVA などの長波長紫外線では波長が長くなるほど 5'-TCG-3' で高頻度に UV signature 変異を誘発することが分かっている²⁾。今回の結果と合わせると、UV signature 変異の発生部位の塩基配列指向性には波長依存性があることが明らかとなった (図 2)。

文 献

- 1) Ikehata, H., et al. (2015) *Photochem. Photobiol.*, **91**, 1488-1496.
- 2) Ikehata H., et al. (2013) *Photochem. Photobiol. Sci.*, **12**, 1319-1327.

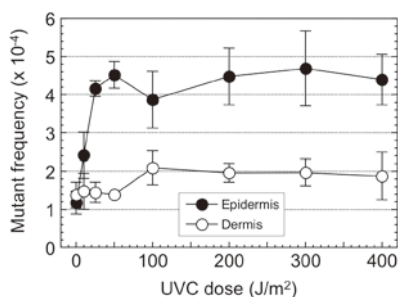


図 1. UVC による皮膚突然変異誘発

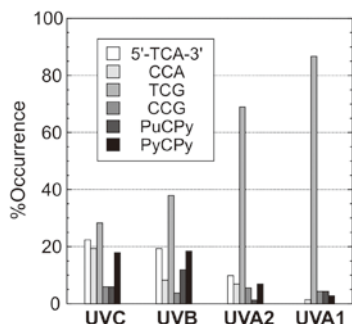


図 2. UV 特異的変異の配列指向性の波長依存性

—— 第 67 回 日本細胞生物学会大会若手優秀発表賞 ——



2 種類のモーター分子による効率的な染色体整列機構

家 村 顕 自

東北大学加齢医学研究所 分子腫瘍学研究分野

大部分の固形がんでは染色体の数の増減がみられ、また、悪性度の高い腫瘍組織においては、同じ腫瘍組織のなかでも様々な染色体数をもつ細胞が存在することが報告されている。このことから、染色体の数の異常は細胞のがん化やがんの悪性化と密接に関係することが示唆されている。

染色体の数の異常は、複製された染色体が細胞分裂の際に娘細胞に均等に分配されないことに起因する。染色体は核膜崩壊後、微小管からなる紡錘体の中央部（赤道面）に向けて移動し、そして、赤道面に全ての染色体が集まることで均等分配される。即ち、染色体を均等に分配するためには全ての染色体を速やかに赤道面に運び集める必要がある。これまで、染色体は微小管の側面に結合（側面結合）し、紡錘体の表面を滑るように移動することが観察されているが、側面結合による染色体の移動を制御する機構はほとんど明らかにされていない。そこで我々は、側面結合染色体の赤道面への移動を制御する分子機構を解明するために、側面結合染色体の運搬への寄与が既知である Kinesin-7/CENP-E と、染色体を紡錘体極から遠ざける働きを担うモーター分子 Kinesin-10/Kid に着目し研究を行った。

側面結合染色体における Kid と CENP-E の役割を調べるため、まず、微小管末端とキネトコアの結合（末端結合）に必須なキネトコア分子 Hec1 を発現抑制した。Hec1 を発現抑制すると、大部分の染色体は側面結合を形成することが明らかとなった。このとき、Kid や CENP-E を抑制してその染色体動態を観察したところ、Hec1/Kid 共発現抑制細胞では、染色体の赤道面への移動が抑制された。この結果から、側面結合染色体は Kid によって赤道面に運ばれることが示唆された。

一方で、Hec1 と CENP-E を共発現抑制すると、染色体が赤道面へ速やかに集合した。この結果から、CENP-E は側面結合染色体の赤道面への動きを抑制している可能性が考えられた。CENP-E による染色体の

運搬は末端結合を形成した安定的な微小管を足場にして行われるが、Hec1 を発現抑制すると前述したように末端結合は形成されず側面結合を形成する。このことから我々は、Hec1 の抑制による微小管の安定性の変化によって CENP-E の染色体運搬に対する寄与が異なるのではないかと考えた。そこで次に、微小管の脱重合に寄与するモーター分子 Kinesin-13/MCAK を抑制し、紡錘体を形成する微小管を安定化した。その結果、側面結合染色体の赤道面への移動における CENP-E の寄与が亢進することを見いだした。これらの結果から、CENP-E は紡錘体を形成する微小管の安定性に依存して染色体運搬能を獲得し、染色体を赤道面へ運んでいることが示唆された。

以上の結果を踏まえ、我々は側面結合染色体の赤道面への移動において、次のようなモデルを提唱したい。まず、分裂期初期の紡錘体微小管が不安定な時期は、側面結合染色体は Kid のモーター活性によって赤道面へ運ばれる。このとき、CENP-E はキネトコアを紡錘体上にアンカーしている。分裂期が進行し、末端結合が形成され始めると、微小管が安定化すると共に CENP-E が運搬能を獲得し、CENP-E によっても染色体が運搬される。即ち、Kid と CENP-E という 2 つのモーター分子が協調して機能することにより、染色体はより効率よく赤道面へ運ばれるというモデルである。

本研究によって、染色体均等分配に必要な側面結合染色体の赤道面への移動に関わる制御基盤が明らかとなった。今後は、がん細胞でみられる染色体数異常の発生過程にこの制御基盤の異常がどの程度寄与しているのかという点について解析を進め、染色体均等分配の異常を発端としたがん化及びがんの悪性化機構の解明に取り組みたい。

最後に、本研究は加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野 田中耕三教授よりご指導を賜り遂行いたしました。熱心なご指導と研究の場を与えていただきましたことにこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

—— 日本臨床腫瘍学会 Annals of Oncology 賞 ——

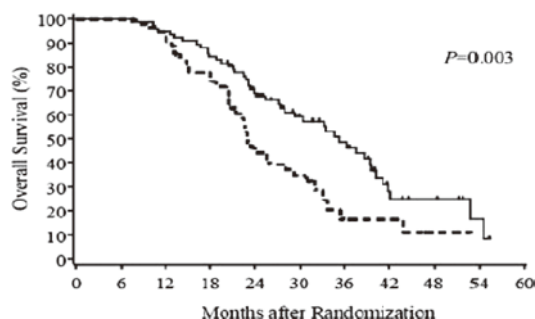


EGFR 遺伝子変異を有する化学療法未施行の非小細胞肺癌に対して ゲフィチニブとカルボプラチン、パクリタキセル併用療法を 比較する第 III 相試験 (NEJ002) の生存期間解析

井 上 彰

東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野

2015 年 7 月に札幌で開催された第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会の場において、栄えある第 1 回目の Annals of Oncology 賞をいただくことが出来た。本賞は、臨床腫瘍学の領域で老舗と言ってもよい Annals of Oncology 誌（日本臨床腫瘍学会の機関誌でもあり、最新のインパクトファクターは 7.040）に掲載された直近の論文を対象に選考されたと伺ったが、当方としては本論文（Inoue A, et al. Ann Oncol 2013; 24: 54-9.）があくまで第一報（Maemond M, Inoue A, et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380-8.）の補足に過ぎず、しかも発表から 2 年以上経過していたため、受賞の知らせは全くの想定外であった。ただ、本論文も幸いそれなりの引用回数があるらしく、NEJ002 を実施した我々「北東日本研究機構（North East Japan Study Group; NEJSG）」の活動に対する評価としても大変ありがたかった。



図（当該論文から引用）。分子標的薬、プラチナ製剤に加え、ペメトレキセドもしくはドセタキセルが投与された患者群（実線）の全生存期間は、それらを投与されなかった患者群（点線）の全生存期間よりも明らかに長い。

非小細胞肺癌の新たな発癌要因として 2004 年に報告された EGFR 遺伝子変異を有する一群に対して、従来型の殺細胞性抗癌剤治療（カルボプラチン、パクリタキセル併用療法）に比べ、分子標的治療薬ゲフィチニブが有意に優れた抗腫瘍効果（無増悪生存期間の延長）と安全性を示すことを報告したのが第一報であるが、その際には全生存期間についての解析は不完全（イベント数は全体の 36%）であった。本論文の主たる目的は、長期の追跡期間を経た後の全生存期間の解析結果（イベント数は全体の 61%）を示すことであった。果たして、ゲフィチニブ群の全生存期間中央値は 27.7 カ月、抗癌剤治療群のそれは 26.6 カ月で両群間に有意差はなく、第一報と変わらず「両群間で全生存期間に差はない」という何の目新しさもない結果となった。

ただ、個人的に興味深かったのは、第一報において有効性と安全性を比較検討した初回治療だけでなく、後治療も含めた治療期間全体において、分子標的薬やプラチナ製剤のみならず標準的二次治療薬（ペメトレキセドなど）まで「使い切った」患者群が、それ以外の患者群よりも有意に長い生存期間を得たとの解析結果である（図）。当初の計画になかった「事後解析」なので科学的信頼性は低いものの、その結果をふまえて「重要な薬剤は使い漏れのないよう初回治療にまめると有用である」との仮説が生まれた。その仮説は、小規模な第 II 相試験（NEJ005）での有望な結果をふまえて、第 III 相試験（NEJ009）によって現在検証中である。同試験の結果次第では、その設定根拠となった本論文の重要性がさらに高まる可能性もあり、著者として密かに期待している次第である。

—— 第 36 回グアニジノ化合物研究会若手奨励賞 ——



腹膜透析治療中腎不全患者におけるグアニジノ化合物の意義

佐 藤 恵 美 子

東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野
東北大学大学院医学系研究科 腎高血圧内分泌学分野

慢性腎臓病 (Chronic kidney disease ; CKD) は末期腎不全や心血管疾患のみならず, 全死亡リスクが高く, 近年生活習慣病である高血圧や糖尿病の増加により CKD 患者が増加している。日本の慢性透析患者は, 毎年 1 万人程度が透析導入となり, 2013 年には慢性透析患者数は 31 万人を超え, 国民の 500 万人に 1 人が透析を受けている状況である。透析治療には血液透析と腹膜透析がある。腹膜透析治療は末期腎不全患者のお腹にカテーテルを埋め, 1 日数回透析液を出し入れし, 腹膜を利用して体内の余分な水分や老廃物を取り除く。腹膜透析では残存腎機能が生命予後に関係している¹⁾。腹膜透析は循環動態に影響を与えにくく, 臓器保護効果が強い利点があるが, 生命予後に残存腎機能が大きく寄与し, 腹膜劣化による透析期間の制限があるため, 残存腎機能・腹膜機能の評価が腹膜透析にとって重要な課題となっている。

そこで我々は, 腹膜透析における残存腎機能・腹膜機能の評価法確立を目指した。本研究では, 最初にこれらの指標となり得る尿毒症物質に着目し, 尿毒症物質の腹膜透析患者における残存腎機能や腹膜機能に対する影響を検討した。

尿毒症物質は 100 種類以上が報告されており, 水溶性・低分子 (≤ 500 Da), タンパク結合型物質, 中分子物質 (>500 Da) に分類される。本研究では水溶性・低分子に分類されるグアニジノ化合物とタンパク結合型物質のインドキシル硫酸を標的とし, これらの残存腎機能や腹膜機能に対する影響を検討した。グアニジノ化合物はクレアチニンやアルギニンのようにグアニジノ基 [$\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}-$] が含まれる分子であり, 尿毒症患者の血清や尿で上昇しており, 心血管系合併症に寄与することが報告されている²⁾。インドキシル硫酸は透析治療で除去されにくく, 多数の毒性が報告されており, 心血管系合併症との関連もあり, 透析患者の予後に影響を与える³⁾。本研究では 15 種類のグアニジノ化合物とインドキシル硫酸を標的とし ① これらの動態について血液, 腹膜透析液を対象として検討し, さらに ② 体流量および栄養状態に対する尿毒症物質の影響を検討した。対象者は 2011 年～2014 年

に東北大学病院で腹膜透析治療を受けた患者 47 名 (男性 30 名, 女性 17 名) を対象とし, そのうち死亡, 血液透析へ移行, 腹膜平衡機能試験 (PET) 3 回未満の患者を除外した 16 名 (男性 10 名, 女性 6 名; 64 ± 11 歳) と健常人 18 名を解析対象とした。尿毒症物質は LC-MS/MS で一斉分析を行い定量し, 臨床検査で得られた検査値, 体成分分析装置 InBody で得られた体成分値, PET 検査で得られる腹膜機能評価値や腎機能評価値との関連を統計解析ソフト JMP で解析を行った。血中尿毒症物質を腹膜透析患者と健常人で比較した結果, 7 種類は腹膜透析患者で上昇し, 5 種類は腹膜透析患者で減少し, 4 種類は健常人と同程度であった。さらに血中尿毒症物質と腎機能評価値との関連を調べた結果, インドキシル硫酸・メチルグアニジン・シトルリン・グアニジノ琥珀酸と腎機能評価値に有意な関連が認められた。さらに多変量解析から血中インドキシル硫酸とメチルグアニジンが腎機能評価値と有意に関連している事が分かった。そのためこの二つの物質に着目し, 腹膜機能との関連を調べた。その結果, インドキシル硫酸は腹膜を介して腹膜透析液に除去されているが, その除去はクレアチニンの 2 割程度であることが分かった。一方, メチルグアニジンはクレアチニンの除去の動態とは異なりブドウ糖の拡散に依存して排液中に移動していることが分かった。さらに栄養状態の指標となる体成分値との関連を調べた結果, これらの二つの尿毒症物質は血中濃度と筋肉量や骨格筋量と逆相関していた。

以上の結果から, これらの尿毒症物質は残存腎機能の指標になりうる事が示され, さらに腹膜透析治療で十分に除去されずに体内に蓄積した尿毒症物質が筋組織に悪影響を与え, CKD 患者で多く認められる筋量・筋力低下に寄与している事が示唆された。

参考文献

- 1) *Peritoneal Dialysis Int.*, **22**, 371, 2002.
- 2) *Kidney Int.*, **65**, 2184, 2004.
- 3) *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**, 1551, 2009.

—— 日本神経免疫学会研究創世賞 ——



中枢神経炎症性脱髄疾患における抗 MOG 抗体の臨床的意義の解析

中 島 一 郎

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 准教授

背 景

ミエリンデンドロサイト糖蛋白 (MOG) は、髄鞘を構成する蛋白質のひとつであり、多発性硬化症 (MS) の疾患モデルとして普及している実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の抗原としてよく用いられることから、MS や急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) などの中枢神経脱髄疾患の標的抗原として古くから注目されている。これまでは、MOG の一部のペプチドを用いた固相酵素免疫検定法 (ELISA) が抗 MOG 抗体同定に用いられてきたが、感度・特異度が低く、その意義については異論が多かった。また、中枢神経疾患の多くで抗 MOG-IgM 抗体が非特異的に出現し、病原性のある抗 MOG-IgG 抗体のみを同定することが困難であった。我々は、HEK293 細胞にヒト MOG 全長遺伝子を形質導入し、膜上にヒト MOG を強制発現させ、液相で患者血清と反応させた上で特異的にヒト IgG を免疫染色することで血清抗 MOG-IgG 抗体を同定した¹⁾。

目 的

病原性のある血清抗 MOG-IgG 抗体を特異的に同定し、抗 MOG 抗体陽性の中枢神経炎症性脱髄疾患の臨床的特徴を明らかにする。また、抗 MOG 抗体の疾患バイオマーカーとしての有用性、診断的意義を解析する。さらに、抗 MOG 抗体関連疾患の疾患概念を確立し、診断基準、治療指針などを提唱する。

方 法

中枢神経脱髄疾患の血清中の抗 MOG 抗体を網羅的に測定し、抗 MOG 抗体陽性症例の臨床的特徴や画像的特徴を後方視的に解析する。抗 MOG 抗体同定により抗 MOG 抗体関連疾患と診断を受けた症例の治療反応性を前方視的に観察する。

結 果

これまでの我々の解析から、抗 MOG 抗体は中枢神

経炎症性脱髄疾患のうち、特発性視神経炎²⁾、抗アクアポリン 4 抗体陰性の視神経脊髄炎³⁾ (NMO)、小児の多相性の急性散在性脳脊髄炎⁴⁾ などで比較的特異的に陽性となり、いずれもステロイド反応性が良く、予後良好な症例が多いことが判明している。典型的な MS や NMO では抗 MOG 抗体は検出されず、抗 MOG 抗体陽性症例では特徴的な画像所見が認められた。抗 MOG 抗体は、その高い特異性から病態に直接関与し、単一の疾患スペクトラムを有している可能性が示唆されている。抗 MOG 抗体関連疾患の約半数で再発を認め、再発症状としては視神経炎が多い傾向にある。再発予防には経口プレドニゾロンが有用なことが多いが、小児では副作用が問題になりやすく、定期的な免疫グロブリン静注療法が一部の症例で有用であることが示された。MS に適用されるインターフェロン β は無効であるとの報告があるが、フィンゴリモドやナタリズマブに対する反応性は不明である。

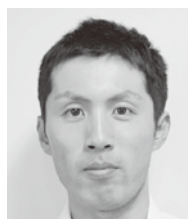
今後の展望

抗 MOG 抗体を疾患マーカーとして新たな疾患概念の確立を検討する。抗 MOG 抗体価をマーカーとした疾患活動性評価や治療反応性評価の指標を作成する。さらに、抗 MOG 抗体の病原性を証明するため、患者血清由来の抗 MOG 抗体をマウス脳内に注入し、病理学的な変化について解析する予定である。

文 献

- 1) Sato, D.K., et al. (2014) *Neurology*, **82**, 474-481.
- 2) Akaishi, T., et al. (2016) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**, 446-448.
- 3) Ikeda, K., et al. (2015) *Mult. Scler.*, **21**, 656-659.
- 4) Hino-Fukuyo, N., et al. (2015) *Brain Dev.*, **37**, 849-52.

— European Respiratory Society International Congress 2015 ERS Travel Grant —



Decreased level of bis-S-bimane in exhaled breath condensate of COPD

Katsuhiro Onodera¹⁾, Hisatoshi Sugiura¹⁾, Tadahisa Numakura¹⁾,
Yuichiro Hashimoto¹⁾, Kyoko Abe¹⁾, Akira Koarai¹⁾,
Mitsuhiro Yamada¹⁾, Tomoaki Ida²⁾, Takaaki Akaike²⁾, Masakazu Ichinose¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Environmental Health Sciences and Molecular Toxicology, Tohoku University Graduate School of Medicine

背景

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の重要な病因として、酸化ストレスが提唱されている。オキシダントはタバコ煙や他の吸入粒子により生成され、またマクロファージや好中球などの炎症細胞からも放出される。大量のオキシダントを消去するために、肺は強力な抗酸化システムを様々な有しているが、オキシダントとアンチオキシダントの均衡が破綻することにより酸化ストレスが生じる。近年、生体内で産生される硫化水素 (H_2S) は、強力な還元能や抗炎症作用などの多彩な生理活性を有することが報告されている¹⁾。しかし最近、 H_2S はグルタチオンや蛋白質中のシステイン残基に付加し、極めて強力な還元作用を有する活性イオン分子種 (Reactive sulfur species ; RSS) として生体内に存在することが報告された²⁾。これまで肺における RSS は産生量を含め、その詳細は全く解明されていない。今回我々は呼吸器疾患の中でも特に酸化ストレスが病態に深く関与する COPD において、呼気凝縮液を用いて RSS の解析を行った。

方法

健常非喫煙者 11 名、健常既喫煙者 10 名、COPD 既喫煙者 13 名から Ecoscreen Turbo® を用いて呼気凝縮液を採取した。非常に不安定である還元型 RSS をアルキル化指示薬により安定化させ、呼気凝縮液中の RSS を LS-MS/MS を用いてポリサルファメタボローム解析により定量した。

結果

ポリサルファメタボローム解析により測定可能な約

20 種類の RSS のうち、呼気凝縮液中では bis-S-bimane と HS_2O_3 -bimane が検出可能であった。bis-S-bimane は健常非喫煙者 (13.6 ± 3.0 nM)、健常既喫煙者 (14.2 ± 2.6 nM) より COPD 群 (4.6 ± 0.7 nM, $p < 0.05$) で有意に低下しており、 HS_2O_3 -bimane は 3 群間で差を認めなかった ($p=0.85$)。bis-S-bimane 値は COPD の重症度の指標となる %FEV₁ と正の相関 ($r=0.45$, $p < 0.05$) を認め、肺実質障害の指標となる %D_{LCO}' とは相関を認めなかった ($r=0.21$, $p=0.29$)。

考察

bis-S-bimane と HS_2O_3 -bimane は還元型 RSS とアルキル化指示薬が反応して生成し、何らかの還元型 RSS の存在を示すと考えられる。COPD の気道では酸化ストレスが亢進していることが報告されており^{3,4)}、過剰な酸化ストレスにより還元型 RSS が消費されている可能性が示唆された。bis-S-bimane は COPD 群で有意に低下しており、かつ気流閉塞の程度と正の相関を認め、COPD の気道においてレドックス状態を表すバイオマーカーになり得ると考えられた。

文献

- 1) Rui, W. (2012) Physiological implications of hydrogen sulfide : A whiff exploration that blossomed. *Physiol. Rev.*, 791-896.
- 2) Ida, T., et al. (2014) Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 7606-7611.
- 3) Lin, J.L., et al. (2010) Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, 291-306.
- 4) Kirkham, P.A., et al. (2013) Oxidative stress in COPD. *CHEST*, 266-273.

—— 第 22 回日本行動医学会学術総会優秀演題賞 ——



ラットにおける副腎皮質刺激ホルモン放出因子の 扁桃体内投与による内臓痛覚の増強

蘇

晶

東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野

目 的

corticotropin-releasing hormone (CRH) は主に CRH 受容体を介してストレス応答を制御し、内臓知覚過敏を惹起する。扁桃体中心核 (CeA) は視床下部室傍核外の脳部位でありながら、CRH と CRH 受容体 1 (CRH-R1) を多含する。しかし、内臓知覚過敏における CeA の CRH の役割は不明である。そこで筆者は、以下の仮説を検証した。① CeA への CRH 注入が、内臓知覚過敏を惹起する。② CeA への CRH 注入が、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニン放出を増強する。③ これらの反応は CeA への CRH-R1 拮抗薬投与によって抑制される。

方 法

対象は 250-300 g の Wistar 雄性ラットである。動物を Saline + Saline + CRD 群、CP-154526 + CRH + CRD 群、Saline + CRH + CRD 群、CP-154526 + Saline + CRD 群に分けた。全群にラット用ミニバロスタットバッグにて大腸伸展刺激を 20, 40, 60, 80 mmHg の圧力で加え、腹壁筋電図を導出して内臓知覚を測定した。大腸伸展刺激の 12 分前に、対照群と CRH 群は生理食塩水、CRH+CRH-R1 拮抗薬群は CRH-R1 拮抗薬である CP154526 を CeA に投与した。大腸伸展刺激の前半 20 分の間、対照群には生理食塩水、CRH 群と CRH+CRH-R1 拮抗薬群には CRH を CeA に投与した。実験は、全体を 180 分とし、最初

の 60 分に基線値を測定し、その後、拘束ケージで拘束し、12 分間薬物投与、20 分の薬物投与かつ大腸伸展刺激、20 分の大腸伸展刺激のみの後、60 分の回復期を置いた。この間、in vivo マイクロダイアリシス法を用いて、CeA 内ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンを測定した。その後、断頭して脳を摘出・固定し、CeA の投与・測定位置を確認した。

結 果

CeA への CRH 注入は内臓知覚を有意に増悪させた。CeA への CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 投与は CRH 注入による内臓知覚過敏を有意に抑制した。CeA のノルアドレナリンは CRH+大腸伸展刺激によって大腸伸展刺激単独よりも有意に上昇し、この上昇は CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 により抑制された。CeA のドパミンは CRH+大腸伸展刺激によって大腸伸展刺激単独よりも有意に上昇したが、CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 によっては抑制されなかった。CeA のセロトニンは大腸伸展刺激によって増加したものの、CRH あるいは CRH-R1 拮抗薬投与によっては変化しなかった。

結 論

CeA において、CRH 系は主にノルアドレナリン系と協調して内臓知覚過敏を増悪させることが示唆された。

—— 第 19 回日本内分泌病理学会研究奨励賞 ——



Aldosterone 産生腺腫の CYP11B1, CYP11B2, HSD3B1, HSD3B2 発現における免疫組織化学的検討と遺伝子解析

小 野 美 澄

東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科, 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門

背 景

Aldosterone 合成過程における HSD3B1, HSD3B2, CYP11B1, CYP11B2 の各酵素は重要であるものの Aldosterone 産生腺腫 (APA) でのこれらの発現動態について未だ不明な点が多い。特に CT で描出不能な微小腺腫 (mAPA) での病態は未解明である。

目的と方法

20 例の mAPA を含む APA 100 例を対象に HSD3B1, HSD3B2, CYP11B1, CYP11B2 の酵素発現と APA の腫瘍面積との関連について免疫組織化学的半定量的評価 (H-score) を行い, cDNA 抽出可能な 67 例についてリアルタイム定量的 PCR 解析を行った。

結 果

HSD3B1 と CYP11B2 の H-score は正相関した。腫瘍面積は CYP11B1 の H-score に正相関, CYP11B2 に逆相関した【図 1】。腫瘍面積と CYP11B2 及び CYP11B1 の H-score との積は各々 PAC 及び尿中 Aldosterone 排泄量と正相関した【図 2】。HSD3B2 mRNA 発現は HSD3B1 に比し有意に発現が強かった。HSD3B1 mRNA 発現は CYP11B2 mRNA 発現及び PAC と正相関した【図 3】。KCNJ5 変異陽性群で野生型に比し CYP11B2 及び HSD3B1 mRNA 発現は有意に強かった。

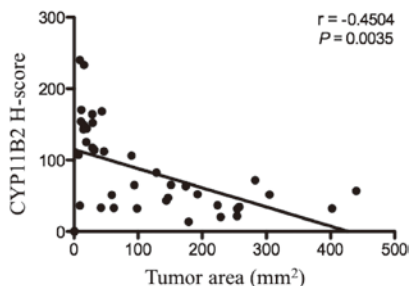


図 1.

結 論

腫瘍体積が小型である mAPA でも単位面積あたりの CYP11B2 活性が高いことで Aldosterone 過剰分泌能を有すると考えられた。比較的大きな APA では単位面積あたりの CYP11B2 活性が低い傾向ではあるが, CYP11B1 活性が高く Volume effect により Aldosterone 分泌量が多くなると考えられた。HSD3B1 は HSD3B2 と比して発現強度は弱いものの, CYP11B2 と相関を認め Aldosterone 合成において重要な役割を果たしていると考えられる。

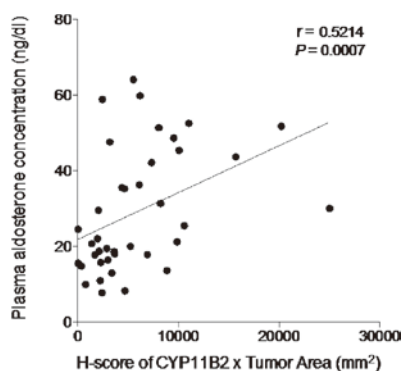


図 2.

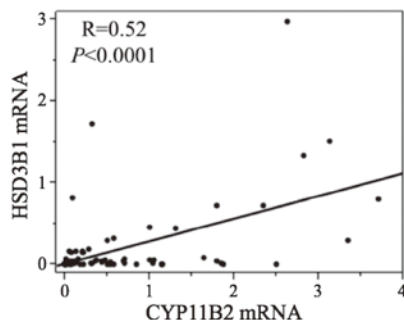


図 3.

—— 平成 27 年度 日本医師会 医学研究奨励賞 ——



臓器間神経ネットワークによる体重調節機構の 解明に基づく新規肥満治療薬の開発

山 田 哲 也

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野

肥満・インスリン抵抗性を基盤とするメタボリックシンドローム患者の増加が社会的な問題にもなっており、体重調節機構の解明は重要課題の一つである。体重を保つことの本質的な意義は、食物を常に得ることができるか不確かな環境下（＝飢餓）で、すぐに利用できるエネルギー源を体に蓄えておくことにあったと考えられる。一方で、過剰な脂肪の蓄積（＝肥満）は個体の活動性を損ない、捕食や外敵からの回避において不利益をもたらす。従って、哺乳類は生存戦略として摂食およびエネルギー消費量を調整し、適切なレベルの脂肪蓄積を維持できるよう進化を遂げてきたものと想定される。

体重の過増加（＝肥満）を防止するために、個体には液性因子や神経ネットワークを介して体重を一定に保とうとするネガティブフィードバック（NF）機構からなる臓器連関が存在する。例えば、レプチンは、肥満の進展に伴い脂肪細胞からの分泌が増加する液性因子であり、血流を介して中枢神経系（主に視床下部）に作用し、摂食抑制や交感神経系活性化によるエネルギー消費亢進などをもたらす。体重増加に対して抑制的に働く。レプチンのような液性因子系は血流を介して臓器から臓器へ情報を伝達する重要なシステムであるが、さらに神経ネットワークを介した臓器間相互作用も重要な役割を担っていることを、我々は明らかにしてきた。具体的には、肝からの神経シグナルがエネルギー消費亢進を担っていることや¹⁾、脂肪組織が、神経経路を介してレプチン作用を増強し摂食抑制を強化するという臓器間相互作用を有していることを発見した²⁾。

一方、来るべき飢餓に備えて適切なレベルの脂肪蓄積を維持しておくためには、上述のような肥満を防止するような NF 機構に加えて、① 摂取したエネルギーを効率的に脂肪として蓄える、あるいは、② エネルギー摂取が減少した際に、脂肪蓄積の減少を最小限にとどめるようなメカニズムが必要である。① の例として、我々は、エネルギーの余剰摂取により肝グルコ

キナーゼが活性化すると、肝臓から神経シグナルが迷走神経を介して脳に伝達され、交感神経活性の低下により褐色脂肪組織（BAT）のエネルギー消費の低下が生じ、効率良く脂肪蓄積が増加することを見出した³⁾。加えて、最近、② の例としても、肝臓からの神経シグナルが重要な役割を担っていることを、SGLT2 阻害薬を用いたマウスの実験で見出した。SGLT2 阻害薬は腎における尿糖の再吸収を抑制し尿への糖排出を増加させることで、結果的にエネルギー摂取の低下と同様の状態を生じさせるが、体重減少に及ぼす効果は限定的である。SGLT2 阻害薬をマウスに投与すると、個体レベルでの酸素消費量が低下し、そのメカニズムに交感神経活性の低下による BAT エネルギー消費の低下が関与していることがわかった。さらに、この変化は、肝臓を支配する迷走神経を選択的に切断すると認められなくなったことから、肝臓からの神経シグナルが重要な役割を担っていると考えられる⁴⁾。このような適切なレベルの脂肪蓄積を維持しようとする個体の性質は、飢餓を頻繁に経験する時代には生存に有利に働いたと考えられるが、飽食の現代においては、肥満発症のみならず肥満治療（減量）を困難なものにしている要因の一つになっていると想定される^{5,6)}。

これまで我々は、個体レベルエネルギー代謝調節において、自律神経ネットワークを介した臓器間相互作用が重要な役割を担っていることを見出してきた。一方、その詳細な機序は不明な点が多く、本受賞を糧に神経ネットワークを担っている分子メカニズムを解明し、肥満治療に向けた新たな標的を見出すことができればと考えている。

謝 辞

本研究は東北大学糖尿病代謝内科学分野でなされ、御指導頂きました岡 芳知教授、片桐秀樹教授に深謝申し上げます。また、共同研究者の石垣 泰先生、宇野健司先生、突田壮平先生をはじめとする多くの先生方、研究室の皆様に深謝致します。

文 献

- 1) Uno, K., Katagiri, H., Yamada, T., et al. (2006) Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science*, **312**, 1656-1659.
- 2) Yamada, T., Katagiri, H., Ishigaki, Y., et al. (2006) Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms : neuronal involvement in food-intake regulation. *Cell Metab.*, **3**, 223-229.
- 3) Tsukita, S., Yamada, T., Uno, K., et al. (2012) Hepatic Glucokinase Modulates Obesity Predisposition by Regulating BAT Thermogenesis via Neural Signals. *Cell Metab.*, **16**, 825-832.
- 4) Chiba, Y., Yamada, T., Tsukita, S., et al. (2016) Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Acutely Reduces Energy Expenditure in BAT via Neural Signals in Mice. *PLoS One*, **11**, e0150756.
- 5) Yamada, T. (2013) Inter-organ communications mediate crosstalk between glucose and energy metabolism. *Diabetol. Int.*, **4**, 149-155.
- 6) Yamada, T., Tsukita, S. and Katagiri, H. (2013) Identification of a novel interorgan mechanism favoring energy storage in overnutrition. *Adipocyte*, **2**, 281-284.

—— 日本公衆衛生学会奨励賞受賞 ——



介護予防対策のための疫学研究と公衆衛生活動

遠 又 靖 丈

東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学分野

はじめに

この度、2015年11月に、日本公衆衛生学会奨励賞という栄誉ある賞をいただくことができました。本学会の規定によれば、「奨励賞は、公衆衛生の分野における研究または実践活動において、価値ある業績を挙げている会員を表彰することにより公衆衛生の向上と奨励をはかることを目的とする」と定められています。

本稿では、本受賞の対象となった一連の介護予防に関する疫学研究について、4つに分けて概説します¹⁾。

1. 虚弱高齢者のスクリーニング： 「基本チェックリスト」の予測妥当性

介護保険制度（地域支援事業）では、要介護認定になるリスクの高い高齢者の選定に厚生労働省の「基本チェックリスト」が用いられてきました。私たちは1年間の要介護認定に対する予測妥当性をコホート研究によって検証しました²⁾。その結果、基本チェックリストの全項目が1年間の要介護認定発生と有意に関連し、厚生労働省が示した二次予防事業対象者基準に該当した場合のオッズ比も有意に高くなっていました。以上から、基本チェックリストの各項目や各基準は要介護認定発生リスクの予測に有用であることが示唆されました。

2. 運動・栄養・口腔のインパクト

地域支援事業において特に重視されてきた運動・栄養・口腔の3要素について、要介護・死亡をアウトカムとしたコホート研究を実施しました。その結果、①高齢期に身体活動量が増えた者で要介護発生リスクが有意に低いこと³⁾、②日本食パターンや緑茶摂取頻度の度合いが高い者で要介護発生リスクが有意に低いこと^{4,5)}、③残存歯数が少ない者では死亡リスクが高いものの、残存歯数が少なくても口腔ケア（歯科通院、義歯、歯みがき）を行っている者では死亡リスクは上昇しないこと⁶⁾、が明らかになりました。

3. 介護予防事業の効果評価

介護予防事業の有効性を検討するために、介護保険の公的統計データを用いた分析を行いました⁷⁾。その結果、介護予防事業（二次予防事業）の利用率が高い自治体ほど新規要介護認定の発生率が低く、事業が要介護発生の抑制に貢献していた可能性が示唆されました。

4. 東日本大震災の影響と公衆衛生対策

2011年の東日本大震災により、特に被災地の高齢者では不活発な生活などによる生活機能低下が懸念されました。①介護保険の公的統計データを用いて自治体間の評価を実施したところ、被災地の要介護認定率が特に著しく増加していました⁸⁾。②被災地での運動介入を実施したところ、主観的健康感や外出頻度が有意に改善し、有効な対策であることが示唆されました⁹⁾。

謝 辞

辻一郎教授をはじめ、ご指導くださった公衆衛生学教室の先生方やスタッフの皆様に関心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 遠又靖丈（2015） 介護予防対策のための疫学研究と公衆衛生活動，日本公衆衛生雑誌（第74回日本公衆衛生学会総会抄録集），62, 160.
- 2) 遠又靖丈，寶澤 篤，大森（松田）芳，ほか（2011） 1年間の要介護認定発生に対する基本チェックリストの予測妥当性の検証 大崎コホート2006研究，日本公衆衛生雑誌，58, 3-13.
- 3) Chou, W.T., Tomata, Y., Watanabe, T., et al. (2011) Relationships between changes in time spent walking since middle age and incident functional disability. *Prev. Med.*, 59, 68-72.
- 4) Tomata, Y., Watanabe, T., Sugawara, Y., et al. (2014) Dietary patterns and incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 study. *J.*

- Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **69**, 843-851.
- 5) Tomata, Y., Kakizaki, M., Nakaya, N., et al. (2012) Green tea consumption and the risk of incident functional disability in elderly Japanese : the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, **95**, 732-739.
 - 6) Hayasaka, K., Tomata, Y., Aida, J., et al. (2013) Tooth loss and mortality in elderly Japanese adults : effect of oral care. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **61**, 815-820.
 - 7) Tomata, Y., Sone, T., Chou, W.T., et al. (2015) Association between the disability prevention program “Secondary Preventive Services” and disability incidence among the elderly population : A nationwide longitudinal comparison of Japanese municipalities. *Geriatr. Gerontol. Int.*, doi:10.1111/ggi.12440. [Epub ahead of print]
 - 8) Tomata, Y., Kakizaki, M., Suzuki, Y., et al. (2014) Impact of the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami on functional disability among older people : a longitudinal comparison of disability prevalence among Japanese municipalities. *J. Epidemiol. Community Health*, **68**, 530-533.
 - 9) 遠又靖丈, 佐藤紀子, 小暮真奈, ほか (2015) 東日本大震災の被災地における運動教室の効果 宮城県被災者健康調査における経時的研究, 日本公衆衛生雑誌, **62**, 66-72.

—— 公益財団法人 武田科学振興財団 2015 年度 医学系研究奨励 ——



神経前駆細胞の分化制御機構に関する新展開

斎 藤 将 樹

東北大学大学院医学系研究科 分子薬理学分野

一次繊毛は細胞外環境のセンサーであり、細胞外に突出した不動性の細胞小器官である。細胞周期 G_0 期に中心体類似の基底小体から一細胞あたり一本形成される。一次繊毛は細胞外から刺激を受け取ると短縮し、細胞周期調節因子の活性化を介して G_1/S 期への細胞周期の再駆動を引き起こす。そして、細胞分化を制御することで脳などの組織形成に関与する。すなわち、短縮の分子制御機構の解明は、脳形成機構の理解に繋がる。しかし、一次繊毛研究が隆盛な最近においても短縮に注目した研究は極めて稀であり、短縮の分子制御機構や生理的意義には未解明の部分が多い。

私はこれまで、一次繊毛短縮および細胞周期再駆動に関わる分子制御機構の解析に従事してきた。細胞質ダイニン軽鎖 Tctex-1 が一次繊毛の基底部でリン酸化すると、一次繊毛短縮と細胞周期再駆動が引き起こされ、その結果、大脳皮質で神経新生が亢進することや¹⁾、インスリン様成長因子-1 (IGF-1) が脳室における一次繊毛の活性化因子であること²⁾を報告した。さらに、Tctex-1 を介した一次繊毛短縮の制御機構および神経前駆細胞の分化制御機構の研究を東北大で継続している。その一端を紹介すると、リン酸化 Tctex-1 が一次

繊毛基底部で分枝アクチン形成とクラスリン依存性エンドサイトーシスを誘導し、これらが短縮に重要であることを示した。すなわち、一次繊毛を構成する細胞膜はエンドソーム形成によって細胞内に内在化し、一次繊毛上から減少することを発見した(図)。

「武田科学振興財団 2015 年度 医学系研究奨励」では、一次繊毛短縮および神経前駆細胞分化を制御する新規分子機構の解明を試みる。私は既に、Tctex-1 結合タンパク質として機能未知のタンパク質キナーゼを見出した。そして、本キナーゼが一次繊毛短縮および大脳皮質神経前駆細胞の自己増殖を促進するという予備的な結果を得た。本研究は、神経新生の分子制御機構に新知見をもたらすのみならず、将来の再生医療への貢献にも繋がる。

また私は、骨代謝回転を制御し骨分化と増殖に関するシグナル伝達機構の研究も行っており³⁾、西宮機能系基礎医学研究助成基金にも採択された。将来、骨代謝における一次繊毛短縮の意義を解明することにより、骨粗鬆症治療にも新しい方法論を目指している。上に述べた研究との連携・統合を考えているので、学内からの共同研究者を求めている。

文 献

- 1) Li, A., Saito, M., Chuang, J.Z., et al. (2011) Ciliary transition zone activation of phosphorylated Tctex-1 controls ciliary resorption, S-phase entry and fate of neural progenitors. *Nat. Cell Biol.*, **13**, 402-411.
- 2) Yeh, C., Li, A., Chuang, J.Z., et al. (2013) IGF-1 activates a cilium-localized noncanonical $G\beta\gamma$ signaling pathway that regulates cell-cycle progression. *Dev. Cell*, **26**, 358-368.
- 3) Goto, T., Chiba, A., Sukegawa, J., et al. (2013) Suppression of adenylyl cyclase-mediated cAMP production by plasma membrane associated cytoskeletal protein 4.1G. *Cell. Signal.*, **25**, 690-697.

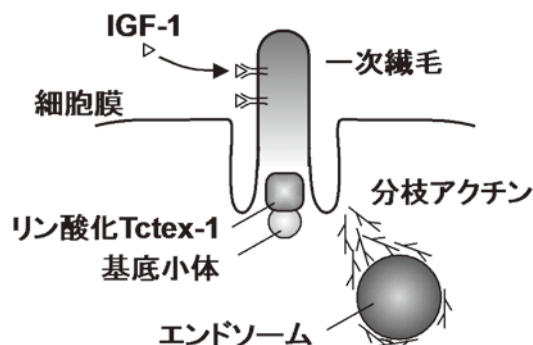


図. 膜輸送系による一次繊毛短縮の制御機構



内頸動脈バルーン閉塞試験における血液循環時間と 脳血流の相関関係についての検討

佐 藤 健 一

東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野

本研究は、内頸動脈に対するバルーン閉塞試験時の脳血液循環時間の半球間差が、脳血流の左右比を反映するかどうかの検証を、内頸動脈遮断試験において脳血流 SPECT 検査を施行した 31 症例のデータを元に解析したものである。

大脳半球循環時間は以下のように定義した。脳血管撮影上の中大脳動脈近位部と皮質静脈に ROI を置いてそれぞれの time density curve を作成し、curve から time-to-peak を測定した (図 1)。皮質静脈の time-to-peak と中大脳動脈近位部の time-to-peak の差の平均を半球循環時間とした。半球循環時間の左右差はバ

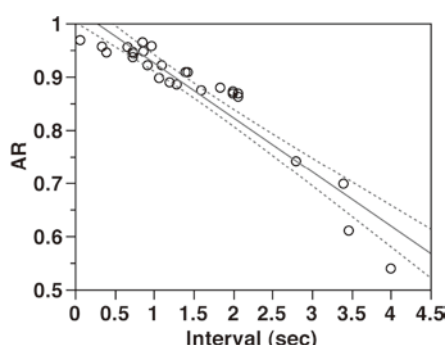


図 2. 横軸は脳血液循環時間の半球間差 (秒), 縦軸は脳血流の左右比で, Regression line (実線) と 95% 信頼区間 (破線) を示す. $r^2 = 0.89$, $P < 0.0001$ と強い相関関係が認められた。

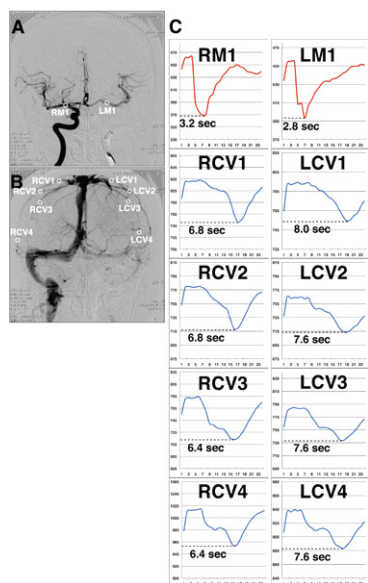


図 1. A: 左内頸動脈をバルーンカテーテルで閉塞した時の右内頸動脈撮影。動脈相。前交通動脈を介する側副血行により右大脳半球血管が造影される。両側中大脳動脈近位部に ROI を設置した。
B: 同静脈相。左右それぞれ 4 本の皮質静脈に左右対称に ROI を設置した。
C: 各 ROI における time density curve。それぞれ curve から time-to-peak を算出した。

ルーンカテーテルによる閉塞側と、非閉塞側の半球循環時間の差で表した。閉塞試験時の脳血流は SPECT にて定量的に評価し、閉塞側大脳半球と非閉塞側の脳血流比をとった。閉塞試験時の大脳半球循環時間の左右差と脳血流量の左右比の相関関係を single linear regression analysis にて解析した。

解析結果を図 2 に示す。バルーン閉塞試験時の半球循環時間の左右差と、脳血流の半球間比は、 R^2 が 0.89 と強い相関を示した。

以上より、内頸動脈バルーン閉塞試験時の脳血液循環時間の左右差は、脳血流の左右比と強く相関しており、内頸動脈遮断耐性を脳血液循環時間の左右差で予測する手法の妥当性が示唆された。

文 献

- Sato, K., Shimizu, H., Inoue, T., et al. (2014) Angiographic circulation time and cerebral blood flow during balloon test occlusion of the internal carotid artery. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **34**, 136-143.

— 9th International Symposium on Nanomedicine The Best Poster Award —



Elucidation of Mechanisms of Lymph Node Metastasis by Using Newly-Established Mouse Tumor Model

高野真由美¹⁾, 権田 幸祐^{1,2)}, 濱田 庸²⁾, 徳永 正之¹⁾,
本多明香里¹⁾, 北村 成史^{2,3)}, 大内 憲明^{2,3)}

¹⁾東北大学大学院医学系研究科 医用物理学分野, ²⁾先端画像・ナノ医科学寄附講座, ³⁾腫瘍外科学分野

背景

日本人の死因の第一位はがんである。がんの転移は脈管（リンパ管、血管）を通して起こるが、リンパ行性転移は、血行性転移よりも病初期段階において進行が観測される。そのため、リンパ節へのがん転移の有無は患者の予後を診断し、治療方針を決める重要な指標となる。例えば乳がんの場合、最初に転移が診られるリンパ節は腋窩リンパ節であることが多く、転移が認められた場合には再発を防ぐためにリンパ節郭清が行われる。したがって、リンパ節転移の程度を的確に診断することは、非常に重要である。このようにリンパ節転移は臨床的に主要な診断指標であるが、そのメカニズムには未解明な部分も多い。リンパ節転移メカニズムの詳細を解明し、その概念をがんの診断や治療へ応用することは、がんの予測・予防において非常に重要であると考えられる。そこで本研究では、リンパ節転移モデルマウスを開発し、これを応用することにより、がん細胞がリンパ節においてどのような挙動を示し進展していくのか、蛍光バイオイメーjing技術を用いて詳細に調べた。

方法および結果

マウスの足背にマウス由来の乳がん細胞（4T1-Luc）

を移植し、膝窩に転移するリンパ節転移モデルを作製した（図1）。このマウスを用いてルシフェラーゼ活性を継時的に見ていくことにより、がん転移の様子を観察した。移植30日後、膝窩リンパ節への転移に続いて肺転移が見られた。しかし、膝窩リンパ節を切除して同様の実験を行うと鼠径リンパ節に転移が見られ、さらに肺転移が遅くなることがわかった。このことから、がん細胞は主に膝窩リンパ節を介して全身に転移していくことが示唆された。次に、リンパ節内において、がん細胞がどのように進行していくのか調べるために、転移リンパ節をCLARITY法により透明化し、抗サイトケラチン抗体によりがん細胞を免疫染色した。その結果、がん細胞はリンパ節の辺縁洞とみられる場所に沿って拡がっていることが分かった（図2）。

考 察

マウスのリンパ節転移モデルにおいて、リンパ節切除手術を行うと転移する場所が変化することが示唆された。これはヒトにおいても同じことが起こると考えられる。また、がん細胞はリンパ洞に沿って拡がっていることから、がん細胞の拡がり方はリンパ液の流れと同じことが示唆された。今後はより詳細なリンパネットワークを解析するとともに、がん細胞の動向を検討していく必要があると考えている。

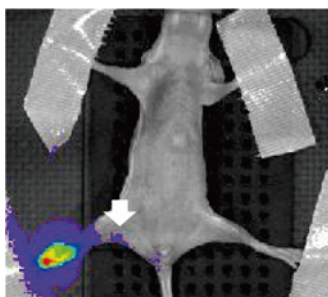


図1. 膝窩リンパ節に転移するモデルマウス
矢印は膝窩リンパ節を示す。

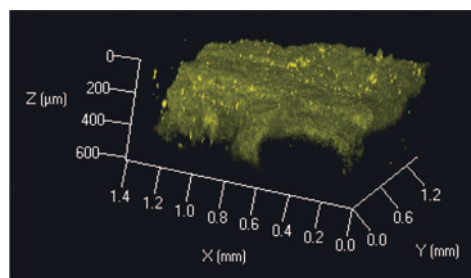


図2. 透明化、免疫染色後のリンパ節

—— 日本公衆衛生看護学会学術奨励賞（優秀論文部門） ——



公衆衛生看護のための“地域への愛着”概念分析

大森 純子¹⁾, 三森 寧子²⁾, 小林 真朝²⁾, 小野若菜子²⁾,
安齋ひとみ³⁾, 高橋 和子⁴⁾, 宮崎 紀枝⁵⁾,
酒井 太一⁶⁾, 齋藤 美華¹⁾

¹⁾東北大学大学院医学系研究科, ²⁾聖路加国際大学 看護学部, ³⁾目白大学 看護学部,

⁴⁾宮城大学 看護学部, ⁵⁾佐久大学 看護学部, ⁶⁾順天堂大学 保健看護学部

背景

近年,生活の質の向上の基盤としてソーシャル・キャピタル (SC) の概念が注目されている (内閣府, 2002; 2007). この概念は, 心の外部性を伴った信頼・規範, ネットワークを意味する (稲葉, 2007). すなわち, 一定地域における人と人との関係性といったソフト面の社会資本, 人間関係資本をさす.

保健政策の方向性を示す「地域保健対策検討会報告書—今後の地域保健対策のあり方」(厚生労働省, 2012) では, 住民のニーズの多様化・高度化に対応する地域保健対策推進の柱として, SC に立脚した健康づくり, 健康なまちづくりの展開が盛り込まれた. 人と人との絆や支え合いは, 日本社会を古くから支える基盤である. 公衆衛生看護の実践において, 地元といわれる居住地内の人と人との関係性に着目することの有用性を示唆する.

目的

公衆衛生看護の分野では, 保健師による SC の評価に用いる視点として, “地域への愛着”に着目していることが報告されている (植淵, 2008). また, 住民の主体的な健康づくりの基盤要件にも“地域への愛着”をあげている (高橋ら, 2010). しかし, “地域への愛着”そのものに焦点を当てた研究はみられない. 住民が地元と捉える居住地における, 自分と他者との関係を起点にする“地域への愛着”について検討する必要がある.

本研究では, 公衆衛生看護の実践にこの概念を取り入れる根拠と, 活動に有用な示唆を得るため, 個人の内面, 人と人との相互作用, 近隣や地域社会との関係から, “地域への愛着”の概念を捉えることを目的とする.

方法

半構造的インタビューによる, 質的記述的アプローチを用いた. 全国の多様な地域において居住地の社会的活動に携り, 地元で親和性のある住民 9 人の研究参加を得た.

Rodgers (2000) が提唱する看護実践に有用な概念の捉え方の枠組みを参考に, 概念の特性, その形成に影響する要因, 形成により期待される成果について分析した.

“地域への愛着”の作業的定義は, 「地域に対する感情的・感覚的な好感度, 地域への願いやかわらうとする気持ちのもち方」と設定した.

結果

記号<>は概念の性質, < >は特性を示す.

“地域への愛着”は, きっかけがあればもつことができる<自発的な想い>であった. 今ここにいる自分を起点に, 自分と他者, 他者と共有している物理的環境や自然環境, これらを網羅した生活経験により, 個人の内面に映し出される地域に対する<主観的な感覚>であり, 自分と他者との間, 自分と地域との間に拡大していく<変化のプロセスを有する意識>でもあった. しかし, その意識は, 人間関係と結びついているために繊細であり, 良好な関係性を保つ努力を怠ると縮小する<消えやすい儚い想い>でもあった.

個人の<生きるための活力源>, <自分の存在基盤となる安堵感>, 身近な人々との相互作用から得られる<周囲との一体感覚>と<周囲を大切に思う気持ち>, 近隣や地域社会に向かう<終わりのない周囲への愛情>という特性が含まれた. 「日常生活圏における他者との共有経験によって形成され, 社会的状況との相互作用を通じて変化する, 地域に対する支持的意識であり, 地域の未来を志向する心構えである」と定義づけることができた.

考 察

住民が自発的に地元と捉える地域における，人と人との日常の関係性に着目し，個人の QOL の向上と地域の力量形成を同時にめざす公衆衛生看護の実践において，“地域への愛着”の概念を取り入れる根拠，および活動における概念の有用性に関する示唆を得た．

今後，測定尺度を開発し，愛着を育むプログラム開発を進める．

研究にご参加いただいた皆様に感謝の意を表する．本研究は，文部科学研究費補助金基盤研究（B）の助成を受けて実施した．（MEXT KAKEN Grant Number：22390447）